



(20461) OPDIVO, Bristol-Myers Squibb SA

Befristete Erweiterung der Limitierung von OPDIVO für die Nebenindikationen Kolorektales Karzinom (CRC) Monotherapie und Kombination mit Ipilimumab per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für OPDIVO wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 26. Februar 2018 die Indikation „CRC Monotherapie“ und per 9. September 2019 die Indikation „CRC Kombination mit Ipilimumab“ zugelassen:

„Kolorektales Karzinom (CRC)

OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin indiziert (siehe «Eigenschaften/Wirkungen» und «Unerwünschte Wirkungen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Nivolumab ist ein vollständig humaner IgG4 monoklonaler Antikörper, der an den Programmed-Death-1 Rezeptor (PD-1) bindet. Dadurch wird dessen Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1 Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell Aktivität, der an der Steuerung der T-Zell Immunantwort beteiligt ist. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 sind auf antigenpräsentierenden Zellen, Tumorzellen und anderen Zellen der Tumorumgebung exprimiert. Durch die Bindung von PD-1 an PD-L1 und PD-L2 wird die T-Zell Proliferation und Zytokinsekretion gehemmt. Nivolumab blockiert die Bindung von PD-1 an PD-L1 und PD-L2 und potenziert so die T-Zell Aktivität, darunter auch die Antitumorimmunantwort. Die Blockierung von PD-1 zeigte in syngenischen Mausmodellen ein verringertes Tumorstadium. (Quelle: Fachinformation, Oktober 2024)

Ipilimumab: CTLA-4 spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, welcher die vom CTLA-4 Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zelle blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumor-reaktiven T-Effektor Zellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen. Auch dies kann eine Erhöhung der Anti-Tumor Immunantwort bewirken. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen T-Effektor Zellen / regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt.

Bisherige Therapien

Die aktuellsten internationalen klinischen Leitlinien empfehlen die folgenden 2L-Therapien beim metastasierenden CRC mit dMMR/MSI-H:

- Pembrolizumab Monotherapie (zugelassen und vergütet)
- Nivolumab Monotherapie (zugelassen und vergütet)
- Nivolumab + Ipilimumab (zugelassen und vergütet)
- Dostarlimab-gxly (NCCN) (in CH in dieser Indikation nicht zugelassen)

Bisherige in dieser Indikation eingesetzte Therapien waren:

- AVASTIN + FOLFIRI,
- AVASTIN + CAPEOX,
- AVASTIN + FOLFOX,
- ZALTRAP + FOLFIRI,
- CYRAMZA + FOLFIRI

Studienlage und Erklärung zur Studienzusammenfassung

Bis zum jetzigen Zeitpunkt stand zur Beurteilung der Wirksamkeit die nicht-vergleichende, open-label Mehrkohorten-Phase II Studie CheckMate 142 zur Verfügung. Die Studie beinhaltet eine Kohorte mit 74 Patienten, welche OPDIVO als Monotherapie erhielten und 119 Patienten, welche OPDIVO + YERVOY in Kombination erhielten. Nachfolgend wird die Studie einmal mit Fokus auf die Monotherapie und einmal mit Fokus auf die Kombinationstherapie zusammengefasst.

Weitere klinische Evidenz von der derzeit laufenden offenen, konfirmatorischen, randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 8HW, in der OPDIVO als Monotherapie, OPDIVO + YERVOY in Kombination und eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit dMMR/MSI-H mCRC verglichen wird, wurde im November 2024 publiziert. Bisher liegen nur die Daten von einem der zwei primären Endpunkte, i.e. PFS der Kombinationstherapie vs. Chemotherapie, vor. Es werden weitere Daten erwartet.

CRC Monotherapie

Studie 1 - CheckMate 142

- Overman et al. Lancet Oncol 2017; 18: 1182-91;
- Overman et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate 142: Presentation 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium (21 month follow-up)
- Overman et al. Nivolumab ± ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: ~ 5-year follow-up from CheckMate 142. Slide deck presented at ASCO congress 2022

Design	Nicht vergleichende, Open-Label Mehrkohorten-Phase 2 Studie. Abbildung 1: Studiendesign CheckMate 142 (2L-Kohorten 1 und 2) (Quelle: KeyFacts)
Intervention	74 Patienten erhielten 3 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 2 Wochen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder Studienende.
Primärer Endpunkt	Objektive Ansprechrates (ORR) beurteilt durch Prüfarzt
	Ansprechrates (ORR): Nach einem minimalen Follow-up von etwa 15.7 Monaten erzielten 33.8% (KI 95%: 22-44) der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen,

	von denen 9.5% ein komplettes Ansprechen (CR), und 24.3% ein Teilansprechen (PR) erzielten. Nach einem medianen Follow-Up von 21 Monaten erzielten 25 (34%) ein Ansprechen. Davon zeigten 7 (9%) ein komplettes Ansprechen (CR) und 18 (24%) ein Teilansprechen (PR). Nach einem medianen Follow-up von 70.0 Monaten erzielten 39% (KI 95%: 28-51) der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen, von denen 16% ein komplettes Ansprechen und 23% ein Teilansprechen.
Sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	Objektive Ansprechrates (ORR) beurteilt durch eine Blinded Independent Central Review (sekundärer Endpunkt) Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesundheits-bezogene Lebensqualität (HRQoL) (Explorative Endpunkte) PFS: Das mediane PFS betrug 6.6 Monate (KI 95%: 3.0; NE) respektive 4.2 Monate nach einem minimalen Follow-up von 15.6 Monaten und einem medianen Follow-up von 21 Monaten. Das mPFS hatte sich von ursprünglich 14.3 Monaten auf 6.6 Monate verringert. Der Unterschied dürfte damit begründet sein, dass die erste Auswertung durch den Prüfarzt erfolgte, währendem die letzte Auswertung auf einem zentralen Review (BICR) basiert. Das mediane PFS (durch Prüfarzt) betrug 13.8 Monate (KI 95%: 4.7-38.2). Die 48-Monats PFS Rate betrug 36% und die 60-Monats PFS Rate 34% nach einem medianen Follow-up von 70.0 Monaten. OS: Die Überlebensraten nach 6, 12 bzw. 18 Monaten betrugen 83.3% (KI 95%: 72.4; 90.1), 72.0% (KI 95%: 60.0; 80.9) und 67% (KI 95%: 54.9, 76.9). Von den 25 Patienten mit bestätigtem Ansprechen gemäss BICR Beurteilung zeigten 20 (80%) zum Zeitpunkt der Analyse ein anhaltendes Ansprechen. Bestätigtes Ansprechen wurde unabhängig vom BRAF- und KRAS-Mutationsstatus und dem tumoralen PD-L1 Expressionslevel beobachtet. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Insgesamt waren 73% der Patienten nach einem Jahr noch am Leben. Nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten zeigten 62% eine Krankheitskontrolle. Das mediane OS betrug 44.2 Monate (KI 95%: 20.9-75.1) nach einem medianen Follow-up von 70.0 Monaten. Die 48-Monats OS Rate betrug 49% und die 60-Monats OS Rate 46%. Die Überlebensrate nach 60 Monaten betrug 45.9% (KI 95%: 34.3-56.8) (Angabe aus der Fachinformation)

CRC – Kombination mit Ipilimumab

Studie 1 – CheckMate 142

- Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. 2018. J Clin Oncol 36, 773-779.
- HJ Lenz et al. First-Line for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 Study. Journal of Clinical Oncology 2021. Published online 12 October 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01015
- T André et al. Nivolumab plus low-dose Ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. 30 June – 3 July 2021 Annals of Oncology 2022; 33(10): 1052-1060
- Overman et al. Nivolumab ± ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: ~ 5-year follow-up from CheckMate 142. Slide deck presented at ASCO congress 2022

Design	Nicht-vergleichende, Open-Label Mehrkohorten-Phase 2 Studie.
Intervention	Insgesamt erhielten 119 Patienten die Kombinationsbehandlung (Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg am gleichen Tag alle 3 Wochen für 4 Dosen, danach Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen). Die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand oder bis die Behandlung nicht mehr toleriert wurde. Tumorbewertungen wurden alle 6 Wochen, für bis zu 24 Wochen, und anschliessend alle 12 Wochen durchgeführt.

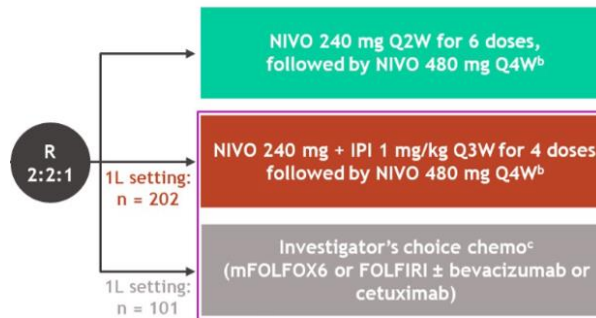
	Einschlusskriterien - Histologisch bestätigtes metastasierendes oder rezidivierendes kolorektales Karzinom mit lokal bestimmter MSI-H oder dMMR - ≥ 18 Jahre - ECOG Performance-Status von 0 oder 1 - Progression auf oder nach, bzw. Intoleranz gegenüber mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlungslinie für die metastasierende Erkrankung, mit Fluoropyrimidin und Oxaliplatin oder Irinotecan - Patienten, welche eine Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden (Stadium IV) oder lokal fortgeschrittenen Erkrankung aktiv verweigert hatten, wurden zugelassen. Patienten Das mediane Alter der 119 Patienten betrug 58 Jahre (Bereich: 21–88) mit 32% im Alter von ≥ 65 Jahren und 9% im Alter von ≥ 75 Jahren, 59% waren männlich und 92% waren weiss. Der ECOG Performance-Status bei Baseline betrug 0 (45%) oder 1 (55%) und 29% der Patienten wiesen das Lynch Syndrom auf. Bei den 119 Patienten, erhielten 69% eine vorangegangene Therapie mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan; 23%, 36%, 24%, und 16% erhielten 1, 2, 3 oder 4 oder mehr vorangegangene Therapielinien. 29% der Patienten erhielten bereits eine Behandlung mit einem anti-EGFR-Antikörper.
Resultate	Primärer Endpunkt Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) beurteilt durch Prüfarzt (Investigator) basierend auf den RECIST Version 1.1 Kriterien. <u>Sekundäre Endpunkte</u> • ORR beurteilt durch eine Blinded Independent Central Review (BICR) <u>Explorative Endpunkte</u> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) Resultate (aus der Fachinformation) In dieser Studie mit einem medianen Follow-up von etwa 25,4 Monaten (minimales Follow-up von 21,4 Monaten), wurde die IRRC*-bewertete ORR bei 65 (54,6%) Patienten beobachtet (KI 95%: 45,2; 63,8). Ein komplettes Ansprechen (CR) wurde bei 13 Patienten (10,9%) und ein Teilansprechen (PR) wurde bei 52 Patienten (43,7%) beobachtet. Die Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht (Bereich: 1,9; 33,4+ Monate). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde als 2,9 Monate (Bereich: 1,1; 33,4) gemeldet. Das mediane PFS und das OS wurden nicht erreicht. Die PFS-Raten nach 12 und 24 Monaten betrugen 68,4% (KI 95%: 59,1; 76,0) bzw. 60,0% (KI 95%: 50,1; 68,6). Die Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten betrugen 84,9% (KI 95%: 77,1; 90,2) bzw. 74,4% (KI 95%: 65,4; 81,4). Von den 65 Patienten mit bestätigtem Ansprechen, gemäss IRRC Beurteilung, zeigten 53 (81,5%) zum Zeitpunkt der Analyse ein anhaltendes Ansprechen. Bestätigtes Ansprechen wurde unabhängig vom BRAF- und KRAS-Mutationsstatus beobachtet. * durch unabhängiges radiologisches Bewertungskomitee Bei einer aktualisierten Analyse mit einem minimalen follow-up von 60 Monaten erzielten 62,2% (KI 95%: 52,8; 70,9) der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen, davon 26,9% ein komplettes Ansprechen. Das mediane PFS wurde nicht erreicht und die PFS Rate nach 60 Monaten betrug 53,2% (KI 95%: 43,1; 62,2). Das mediane

	Gesamtüberleben wurde nicht erreicht und die Überlebensrate nach 60 Monaten betrug 67,9% (KI 95%: 58,7; 75,5). Follow-up über 29 Monate (Lenz et al.) Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 29,0 Monate. Die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate lagen bei 69% (95% CI, 53 bis 82) bzw. 84% (95% CI, 70,5 bis 93,5), mit 13% kompletter Ansprechrate. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht; 74% der Responder zeigten zum Zeitpunkt des Daten Cut-off weiterhin ein Ansprechen. Das mediane progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben wurden nicht erreicht. Der klinische Nutzen wurde unabhängig von demografischen Ausgangsdaten und Tumormerkmalen, einschließlich BRAF- oder KRAS-Mutationsstatus, beobachtet. Die von den Patienten berichteten Ergebnisse waren über den Behandlungszeitraum hinweg stabil. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 traten bei 22 % der Patienten auf; 13 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen jeden Grades ab. 4-Jahres Follow-up (André et al.) Die mediane Behandlungszeit betrug 24.9 Monate (15.8-33.2 Monate). Zum Zeitpunkt des Data-Cut-off waren 15 (13%) der Patienten noch in Behandlung. Die ORR stieg zwischen dem 13.4 Monats-Follow-Up und dem 50.9 Monats-Follow-Up von 55% auf 65%. Insgesamt zeigten 79% der Patienten eine Reduktion des Tumor Burden im Vergleich zur Baseline. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Bei 90%, 64% bzw. 52% der Patienten wurde ein Ansprechen von ≥ 12, ≥ 24 bzw. ≥ 36 Monaten beobachtet. Der Medianwert für das PFS wurde nicht erreicht; die 48-Monats-PFS-Rate betrug 53 %. Der Medianwert für das OS wurde nicht erreicht; die 48-Monats-OS-Rate lag bei 70,5 %. 5-Jahres Follow-up (Overman et al.) Nach einem medianen Follow-up von 64.0 Monaten erzielten 65% (KI 95%: 55-73) der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen, von denen 17% ein komplettes Ansprechen und 48% ein Teilansprechen. Das mediane PFS (durch Prüfarzt) wurde nicht erreicht. Die 48-Monats PFS Rate betrug 54% und die 60-Monats PFS Rate 52%. Das mediane OS wurde nicht erreicht. Die 48-Monats OS Rate betrug 71% und die 60-Monats OS Rate 68%.
--	--

Studie 2 – CheckMate 8HW

- André T. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):2014-2026.
- André T et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 3; abstr LBA768)

Design	Randomisierte, open-label Phase 3 b-Studie
Intervention	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 in folgende Behandlungsarme randomisiert: • Nivolumab plus Ipilimumab (1L+) • Nivolumab Monotherapie (1L+) • Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (nur 1L Setting)



Einschlusskriterien:

- Histologisch bestätigtes inoperables, rezidivierendes oder metastasierendes Kolorektalkarzinom (CRC) unabhängig von der vorherigen Chemotherapie und/oder zielgerichteten Medikamenten
- Bekannter Tumor-MSI-H- oder dMMR-Status gemäß lokalem Standardverfahren
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus niedriger als oder gleich 1

Ausschlusskriterien:

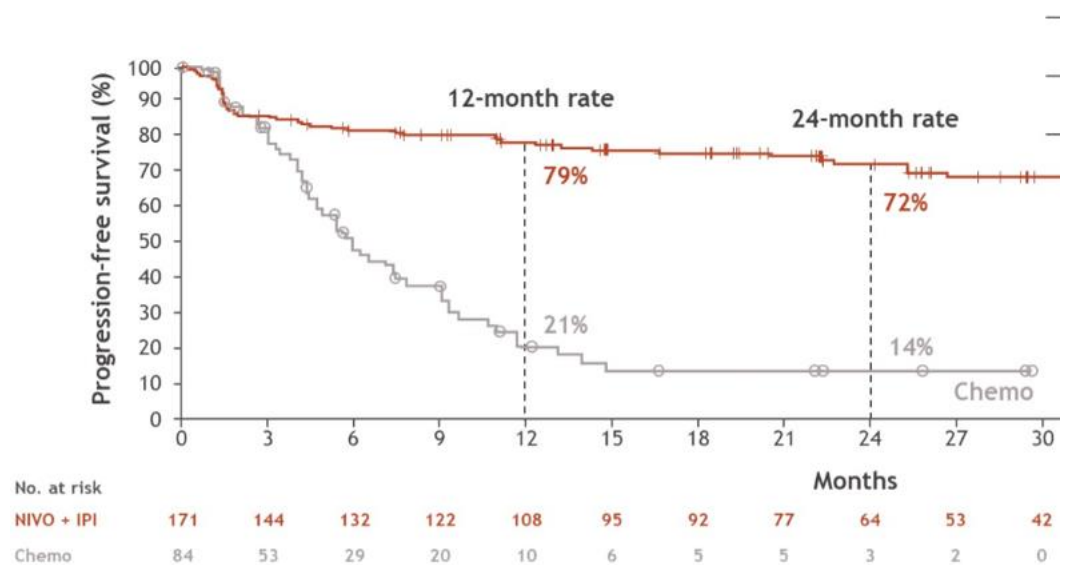
- aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung
- Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis
- Bekannter positiver Test auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder bekanntes erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS)

Resultate

Die co-primären Endpunkte sind:

- PFS der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Chemotherapie im 1L Setting
- PFS der Kombinationstherapie Nivolumab+Ipilimumab vs. Monotherapie Nivolumab in allen Therapielinien

Bisher wurden erst die Daten der Kombinationstherapie vs. Chemotherapie ausgewertet. Nach einem medianen Follow-up von 31.5 Monaten (Bereich: 6.1 bis 48.4) war das PFS mit Nivolumab + Ipilimumab signifikant länger als mit Chemotherapie ($p < 0.001$). Die Resultate waren konsistent über alle untersuchten Subgruppen hinweg. Das PFS nach 24 Monaten betrug 72 % (95 % KI 64 - 79) mit Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu 14 % (95 % KI 6 bis 25) mit Chemotherapie.



Quelle: Clinical Care Options, slideset «Clinic-Ready Insights From the 2024 Gastrointestinal Cancers Symposium: Colorectal Cancer»

	Nach 24 Monaten war die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit mit Nivolumab + Ipilimumab 10.6 Monate (95 % KI 8.4 bis 12.9) länger als mit Chemotherapie, ein Ergebnis, das mit der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens übereinstimmt. Das mediane PFS mit Nivolumab + Ipilimumab war nach 24 Monaten noch nicht erreicht und betrug 5.9 Monate im Chemotherapie-Arm. Die Resultate des co-primären Endpunktes PFS Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab Monotherapie werden zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.
--	--

Sicherheit / Verträglichkeit

CRC – Monotherapie

Overman et al. (2022) – ASCO Präsentation

Es wird festgehalten, dass keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten seien. Als behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen, die in $\geq 20\%$ der Patienten und Patientinnen auftraten, wurden Diarrhoe, Fatigue, Pruritus und Arthralgie aufgeführt.

^aPatients who received ≥ 1 dose of study drug; ^bTRAEs with potential immunologic etiology that require frequent monitoring/intervention; ^cIncludes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy; ^dStudy cohorts were neither randomized nor designed for a formal comparison.

Fachinformation (Stand November 2023)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab als Monotherapie bei unterschiedlichen Tumortypen (n = 5018) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 10\%$) Müdigkeit (42,8%), Schmerzen im Bewegungsapparat (26,7%), Diarrhö (25,2%), Hautausschlag (23,5%), Übelkeit (22,1%), Husten (20,6%), Pruritus (19,3%), verminderter Appetit (17%), Arthralgie (16,3%), Verstopfung (15,8%), Atemnot (15,4%), Bauchschmerzen (15,3%), Infekt der oberen Atemwege (14,2%), Pyrexia (13%), Erbrechen (12,6%), Kopfschmerzen (12,1%) und Ödeme (10%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2).

Basierend auf allen verfügbaren Daten war das Sicherheitsprofil mit Nivolumab 480 mg q4w im Vergleich zu Nivolumab 240 mg q2w oder 3 mg/kg q2w vergleichbar bis auf eine erhöhte Rate an Hypothyreosen (12,7% vs 8,7%) und Hyperthyreosen (9,1% vs 3,9%).

CRC - Kombination mit Ipilimumab

All cause unerwünschte Nebenwirkungen

In der Zulassungsstudie CA209142/ CheckMate 142 waren schwere all cause unerwünschte Nebenwirkungen relativ häufig: 54.6% der Patienten hatten all cause unerwünschte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4. Allerdings waren die Patienten stark vorbehandelt: 23%, 36%, 24%, und 16% erhielten 1, 2, 3 oder 4 oder mehr vorangegangene Therapielinien.

André et al. (2022)

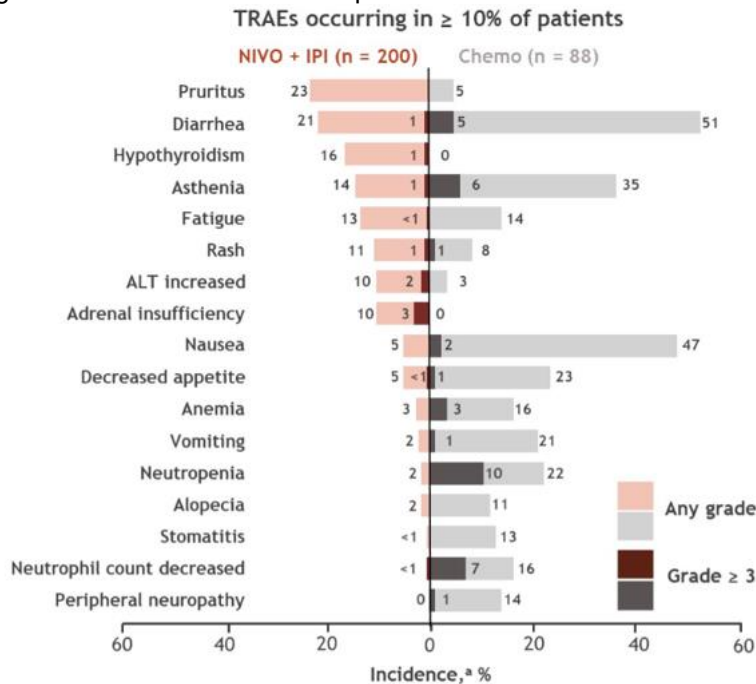
Es wurde keine neuen Sicherheitssignale oder therapiebezogene Todesfälle festgestellt. Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder 4 traten in 32% der Patienten auf.

Fachinformation (Stand November 2023)

Im gepoolten Datensatz von Nivolumab 3 mg/kg in Kombination mit Ipilimumab 1 mg/kg beim RCC, CRC, MPM und OSCC (n = 1349) waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 10\%$) Müdigkeit (46%), Hautausschlag (36%), Schmerzen im Bewegungsapparat (34%), Diarrhöe (34%), Übelkeit (26%), Pruritus (26%), Pyrexia (24%), Husten (23%), verminderter Appetit (21%), Atemnot (20%), Anämie (19%), Arthralgie (19%), Hypothyreose (19%), Verstopfung (18%), Erbrechen (17%), Bauchschmerzen (17%), Infektion der oberen Atemwege (14%), Kopfschmerzen (13%), Pneumonie (11%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis moderat (Grad 1 oder 2). Unerwünschte Wirkungen von Grad 3-5 traten bei 66% der Patienten unter Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf.

André et al (2024) - CheckMate 8HW

Nivolumab + Ipilimumab war mit einer tieferen Rate an behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen assoziiert als Chemotherapie:



Quelle: Clinical Care Options, slideset «Clinic-Ready Insights From the 2024 Gastrointestinal Cancers Symposium: Colorectal Cancer»

Medizinische Leitlinien

CRC Monotherapie und Kombinationstherapie mit Ipilimumab

In der **NCCN Guideline** "Colon Cancer" (Version 5.2024 – August 22, 2024) wird für "Checkpoint Inhibitor Immunotherapy for dMMR/MSI-H Disease in the Non-First-line Setting" folgendes Fazit gezogen: *"Based on these data, the panel recommends pembrolizumab, nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or dostarlimab-gxly as subsequent-line treatment options in patients with metastatic dMMR/MSI-H CRC who have not previously received checkpoint inhibitor immunotherapy."*

In der **NCCN Guideline** "Rectal Cancer" (Version 4.2024 – August 22, 2024) wird das nachfolgende Therapieschema festgehalten:

Candidate for immunotherapy and no prior immunotherapy received -> Checkpoint inhibitor immunotherapy -> re-evaluate disease status every 2-3 months -> surveillance or surgery +/- RT or continue immunotherapy or systemic therapy.

Prior immunotherapy received -> systemic therapy

In der **ESMO Guideline** "Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up" (Cervantes et al. 2023) wird die Monotherapie nicht empfohlen. Die Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab wird für Patienten mit dMMR/MSI-H Tumoren und unter Progression nach einer Erstlinien Chemotherapie empfohlen.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Seit der letzten Beurteilung des BAG gibt es keine Änderungen der Empfehlungen in der S3-Leitlinie. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung war OPDIVO bei der Behandlung für mCRC nicht zugelassen, auch nicht in Kombination mit Ipilimumab.

Die **UpToDate** Leitlinie "Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy (this topic last updated: Nov 14, 2023) empfiehlt sowohl die Mono- wie auch die Kombinationstherapie mit Ipilimumab.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

CRC Monotherapie und Kombinationstherapie mit Ipilimumab

Die CheckMate142-Studie ist eine offene, nicht kontrollierte Phase-II Studie. Für KEYTRUDA (Pembro-lizumab) gibt es die KEYNOTE 164-Studie, die ebenfalls eine offene, nicht kontrollierte

Phase-II Studie ist. Die bisherigen Therapien (AVASTIN + FOLFIRI, AVASTIN + CAPEOX, AVASTIN + FOLFOX, ZAL-TRAP + FOLFIRI, CYRAMZA + FOLFIRI) wurden in der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolo-rektalen Karzinom (mit dMMR/ MSI-H) nicht spezifisch untersucht.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

CRC Monotherapie

Für die unkontrollierte Phase-II-Studie CheckMate 142 liegen Daten eines weiteren Datenschnittpunkts (Follow-up von 70 Monaten) vor, diese stammen aus einer ASCO Präsentation.

Werden die Resultate der CheckMate 142 Studie der Monotherapie mit der Kombinationstherapie verglichen, fällt auf, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen ist. Die Studie ist jedoch nicht für einen Direktvergleich ausgelegt.

Direktvergleichende Studien zu anderen 2L Therapien fehlen.

Weitere Daten zum Vergleich Nivolumab Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Ipilimumab werden von der offenen, konfirmatorischen, randomisierten Phase-III-Studie (CheckMate 8HW) erwartet.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit weiterhin als befristet erfüllt.

CRC - Kombination mit Ipilimumab

Für das 4-Jahres-Follow-up der Phase-II-Studie CheckMate 142 liegen nun peer-reviewed Daten vor. Zusätzlich liegen auch hier Daten eines weiteren Datenschnittpunktes (Followup von 64 Monaten) in Form einer ASCO Präsentation vor.

Die offene, konfirmatorische, randomisierte Phase-III-Studie CheckMate 8HW untersuchte die Wirkung der Nivolumab Kombinationstherapie im Vergleich mit der Monotherapie über alle Therapielinien hinweg sowie im Vergleich mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei nicht vorbehandelten Patienten. Dabei zeigte sich ein signifikant längeres PFS unter der Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie als mit Chemotherapie in der 1. Therapielinie. Vergleichende Daten für die zweite Therapielinie liegen noch keine vor. Die Resultate des Vergleichs Nivolumab Kombinationstherapie versus Monotherapie über alle Therapielinien stehen noch aus und werden später publiziert werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es werden folgende Packungsgrößen angeboten:

Eine Durchstechflasche von 4 ml enthält 40 mg Nivolumab.

Eine Durchstechflasche von 10 ml enthält 100 mg Nivolumab.

Eine Durchstechflasche von 24 ml enthält 240 mg Nivolumab.

Jeder ml Konzentrat enthält 10 mg Nivolumab.

CRC Monotherapie

Die empfohlene Dosierung von OPDIVO ist 240 mg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

CRC - Kombination mit Ipilimumab

Kombinationstherapie-Phase: Die empfohlene Dosierung von OPDIVO während der Kombinationsphase ist 3 mg/kg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten in Kombination mit intravenösem Ipilimumab 1 mg/kg über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase.

Monotherapie-Phase: Die empfohlene Dosis von OPDIVO während der Monotherapie-Phase ist 240 mg alle 2 Wochen verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Die erste Dosis der OPDIVO Monotherapie sollte 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von OPDIVO mit Ipilimumab verabreicht werden.

Es hat sich nichts am Therapieschema in diesen Indikationen geändert. Für die Monotherapiephase steht das 240 mg Vial zur Verfügung. Es entsteht kein Verwurf. Für die Kombinationsphase stehen Dosierungen zu 40 mg, 100 mg und 240 mg zur individuellen Dosierung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

CRC Monotherapie

Swissmedic

In der Verfügung Gutheissung von Swissmedic gibt es keine Auflagen zur Klinik. Ein parteiöffentlicher Evaluationsbericht liegt nicht vor.

EMA

Nicht zugelassen.

FDA

Es liegt keine detaillierte Beurteilung vor.

CRC - Kombination mit Ipilimumab

Swissmedic

Die Zulassung in dieser Indikation wurde an Auflagen geknüpft.

EMA

Assessment report (20 May 2021, EMA/314215/2021)

3.7.2. Balance of benefits and risks

Combination treatment with nivolumab and ipilimumab resulted in an ORR benefit in the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine based combination chemotherapy.

The overall safety profile of the combination appears to be similar to that observed with the same combination in other indications and seems in line with the safety profile of both components

The benefit-risk balance is therefore considered positive in the target population as represented by the adopted indication.

The benefit risk balance for the claimed indication is considered positive.

FDA

Es liegt keine detaillierte Beurteilung vor.

Beurteilung ausländischer Institute

CRC Monotherapie

Die **EMA** hat die OPDIVO-Monotherapie in der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mit dMMR/ MSI-H) **nicht zugelassen**. Es liegen somit keine HTA-Berichte ausländischer Institute wie G-BA, NICE, SMC und HAS vor. Auch in Kanada und Australien gibt es keine Beurteilungen zu dieser Indikation.

CRC - Kombination mit Ipilimumab

G-BA Beschluss vom 20.01.2022 zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, nach vorheriger fluoropyrimidin-basierter Kombinationschemotherapie

[...] Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet: Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H); nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationstherapie Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [...]

NICE

Nivolumab with Ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. 28 July 2021

Recommendations

Nivolumab plus ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability (MSI) or mismatch repair (MMR)

deficiency after fluoropyrimidine-based combination chemotherapy. It is recommended only if the company provides nivolumab and ipilimumab according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

People with previously treated metastatic colorectal cancer that has high MSI or MMR deficiency are usually offered combination chemotherapy including FOLFOX, FOLFIRI or trifluridine–tipiracil, and best supportive care. This is the same as what is offered for most other types of metastatic colorectal cancer.

Clinical trial evidence suggests that nivolumab plus ipilimumab may extend how long people live. The most relevant trial did not directly compare nivolumab plus ipilimumab with usual treatments, but indirect comparisons suggest that it substantially increases how long it takes for the cancer to get worse and how long people live.

The cost-effectiveness estimates are within what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources. So, nivolumab plus ipilimumab is recommended.

HAS, November 2021

Nouvelle indication.

Avis favorable au remboursement chez patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro-satellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Avis défavorable au remboursement chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cancer colorectal métastatique en dehors de la présence d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne à base de fluoropyrimidines (+/- thérapie ciblée), un changement du protocole de chimiothérapie ± thérapie ciblée est recommandé. Les médicaments utilisés en 2^{de} ligne sont les chimiothérapies à base de 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI), l'irinotecan/oxaliplatine, les anti-VEGF (bévacizumab, aflibercept, ramucirumab), les anti-EGFR (panitumumab, cetuximab), le STI-VARGA (régorafénib), le LONSULF (trifluridine/tipiracil) et le BRAFTOVI (encorafenib) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), hormis l'immunothérapie de première ligne par pembrolizumab (KEYTRUDA), les traitements utilisés en seconde ligne sont identiques à ceux préconisés en l'absence de l'anomalie génomique MSI-H/dMMR.

Place du médicament

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) constitue une alternative en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe et de l'absence de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut pas être précisée vis-à-vis des protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} ligne et au-delà.

- Le service médical rendu par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est modéré dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, **chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.**

Compte tenu :

- des données d'efficacité de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), issue d'une étude de phase 2 non comparative, suggérant un taux de réponse objective évaluée par l'investigateur, cliniquement pertinent, et des taux de réponse complète et de survie qui ne sont pas observés habituellement chez ces patients en absence de traitement,

et malgré :

- *les incertitudes sur la quantité d'effet propre de cette association, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique avec une méthodologie robuste aurait été possible,*
- *le profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près deux tiers des patients (62%),*

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, l'association OP-DIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Expertengutachten

Es wurden keine neuen Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

CRC Monotherapie

Die Zulassungsinhaberin geht davon aus, dass in der Schweiz jährlich etwa 90-112 mCRC-Patienten von dieser schweren Form des mCRC mit einem DNA Mismatch-Repair (dMMR) betroffen sind. mCRC dMMR/MSI-H Patienten haben unter bestehenden Therapieoptionen schlechte Prognosen. Sie sind eine Very-High-Un-met-Medical-Need-Patientenpopulation.

In den aktuellen klinischen Leitlinien und in der klinischen Praxis hat sich Nivolumab aufgrund des therapeutischen Nutzens für Patienten mit mCRC und dMMR/MSI-H als Behandlungsstandard in der zweiten Linie etabliert.

CRC - Kombination mit Ipilimumab

Das BAG geht davon aus, dass ein medizinischer Bedarf für dieses Arzneimittel unter Berücksichtigung der Wirkung und Verträglichkeit bestehender Therapieoptionen in der Schweiz besteht.

In den Guidelines wird diese Kombination neben der Therapie mit Pembrolizumab als Therapie der Wahl empfohlen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

CRC Monotherapie

Aufgrund der knappen Datenlage (nur unkontrollierte Daten, keine Vergleichsgruppe) kann das Kriterium der Zweckmässigkeit weiterhin nur als befristet erfüllt erachtet werden. Die Daten aus der CheckMate 8HW Studie müssen abgewartet werden und anschliessend muss der Platz in der Therapie von OPDIVO erneut dargelegt werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt.

CRC - Kombination mit Ipilimumab

Seit diesem Jahr liegen erstmals Daten aus der CheckMate 8HW Studie vor, die einen Vergleich mit Chemotherapie in der ersten Linie erlauben und einen Vorteil bezüglich PFS für OPDIVO + Ipilimumab zeigen. Für die zweite Therapielinie liegen jedoch nach wie vor keine kontrollierten Daten vor.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz 40mg/4ml	Fr. 492.19	Fr. 551.70
Inf Konz 100mg/10ml	Fr. 1'230.45	Fr. 1'354.60
Inf Konz 240mg/24ml	Fr. 2813.32	Fr. 3'076.05

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 31.01.2028

„Kolorektales Karzinom (CRC) mit dMMR/ MSI-H 20461.08

Als **Monotherapie** für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Die fehlerhafte DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) müssen mit einem validierten Test nachgewiesen werden.

Folgender Indikationscode zu übermitteln: 20461.08.

Kolorektales Karzinom (CRC) mit dMMR/ MSI-H 20461.11

In **Kombination mit Ipilimumab** für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Die fehlerhafte DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) müssen mit einem validierten Test nachgewiesen werden.

Ipilimumab wird in einer Dosierung von maximal 1 mg/kg Körpergewicht mit OPDIVO in einer Dosierung von maximal 3 mg/kg alle 3 Wochen für maximal 4 Zyklen kombiniert. Dafür vorgesehen sind die OPDIVO 100 mg- und 40 mg Vials. In einer an die Kombinationsphase anschliessenden Monotherapie ist OPDIVO in einer Dosierung von maximal 240 mg alle zwei Wochen zu verabreichen. Dafür vorgesehen ist das 240 mg-Vial.

Folgender Indikationscode ist zu übermitteln: 20461.11.“

- mit Auflagen

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Januar 2028.